

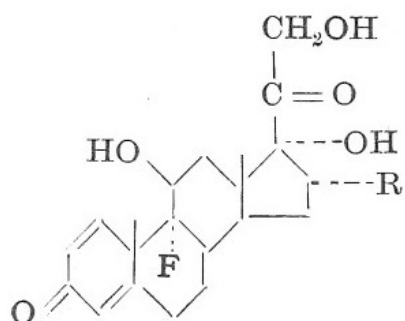
44. Guido BELLOMONTE. — Studio sulla determinazione quantitativa del Triamcinolone e del Desametazone e delle loro miscele mediante spettrofotometria nell' infrarosso. (*)

Riassunto. — Si descrive un metodo di dosaggio di Triamcinolone e di Desametazone e di loro miscele utilizzando gli spettri d'assorbimento nell'infrarosso. Le due sostanze allo stato puro presentano nella zona compresa tra 650 e 1300 cm^{-1} differenti bande d'assorbimento che permettono la differenziazione qualitativa dei due composti e il loro dosaggio. Si ottengono buoni risultati usando la tecnica delle compresse di bromuro di potassio.

Summary. — A method for the determination of Triamcinolone, Dexametazone and their mixtures through infrared absorption is described. With the characteristic absorption between 650 and 1300 cm^{-1} it is possible to differentiate and to determine the two pure substances. The above mentioned results are possible with the KBr pellets technique.

Il problema della caratterizzazione del Triamcinolone (I) e del Desametazone (II) in miscela, eventualmente accompagnata dalla determinazione quantitativa di questi due composti, appare importante dal punto di vista del controllo farmaceutico, dato che questi prodotti possiedono una azione terapeutica vicina e tuttavia si differiscono per il loro fattore d'attività; inoltre conviene osservare, che il prezzo industriale del (I) e del (II) sono notevolmente differenti.

(*) Comunicazione al IX Congresso Nazionale di Chimica tenuto congiuntamente con la Société Suisse de Chimie (Napoli 27 maggio - 2 giugno 1962).



(I) = R = OH; 9 α -fluoro-11 β , 16 α , 17 α , 21-tetraidrossi-1,4-pregnandiene-3,20-dione

(II) = R = CH₃; 9 α -fluoro-11 β , 17 α , 21-triidrossi-16 α -metil-1,4-pregnandiene-3,20-dione

Dal punto di vista puramente strutturale, questi due steroidi differiscono essenzialmente per la presenza in posizione 16 d'una funzione alcoolica o d'un gruppo metilico. A causa della grande analogia sterica presentata da (I) e da (II), i principali metodi d'identificazione, colorimetrici ⁽¹⁾ e spettrofotometrici nell'ultravioletto ^(2, 3) sono totalmente inoperanti e diviene di conseguenza difficile il caratterizzare uno dei composti in presenza dell'altro, e a maggior ragione d'effettuare dei dosaggi. I migliori risultati, in ciò che riguarda la loro separazione, sono stati ottenuti impiegando la cromatografia su carta ⁽⁴⁾ senza che questo metodo sia veramente soddisfacente per la determinazione quantitativa del Triamcinolone.

La presente ricerca si propone d'illustrare l'impiego della spettrofotometria nello infrarosso per la risoluzione di questo problema.

Si registrano, anzitutto, gli spettri d'assorbimento dei prodotti puri nella zona spettrale compresa tra 2 e 16 μ utilizzando un spettrofotometro I.R. Unicam S.P. 100 e un spettrofotometro I.R. Baird, ambedue a doppio raggio (Figg. 1, 2).

Il confronto di questi spettri preliminari permette la selezione di bande utilizzabili per gli esami quantitativi ulteriori. Si osserva che qualche differenza caratteristica appare nella regione compresa tra 650 e 1300 cm^{-1} , e più precisamente a 765, 1012, 1135, 1182 e 1220 cm^{-1} per il Triamcinolone e a 690, 725, 915, 1095 e 1140 cm^{-1} per il Desametazone. I due composti presentano un assorbimento continuo molto importante in tutta la regione spettrale utilizzabile e ne consegue che gli aumenti caratteristici d'assorbimento per le diverse bande indicate sono relativamente deboli. Conviene pertanto di lavorare unicamente sulle bande più intense e più riproducibili e cioè a 765 e 1182 per il Triamcinolone e a 915 e 1140 cm^{-1} per il Desametazone.

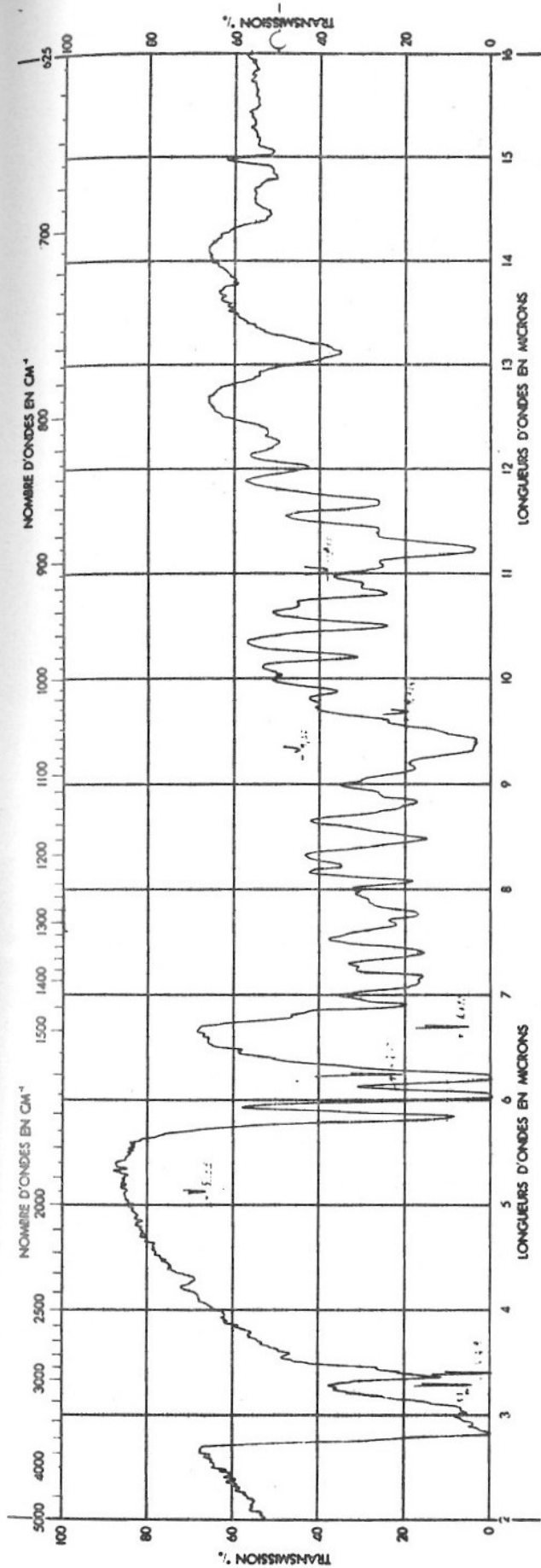


Fig. 1. - Spettro infrarosso del Triaminolone, in KBr.

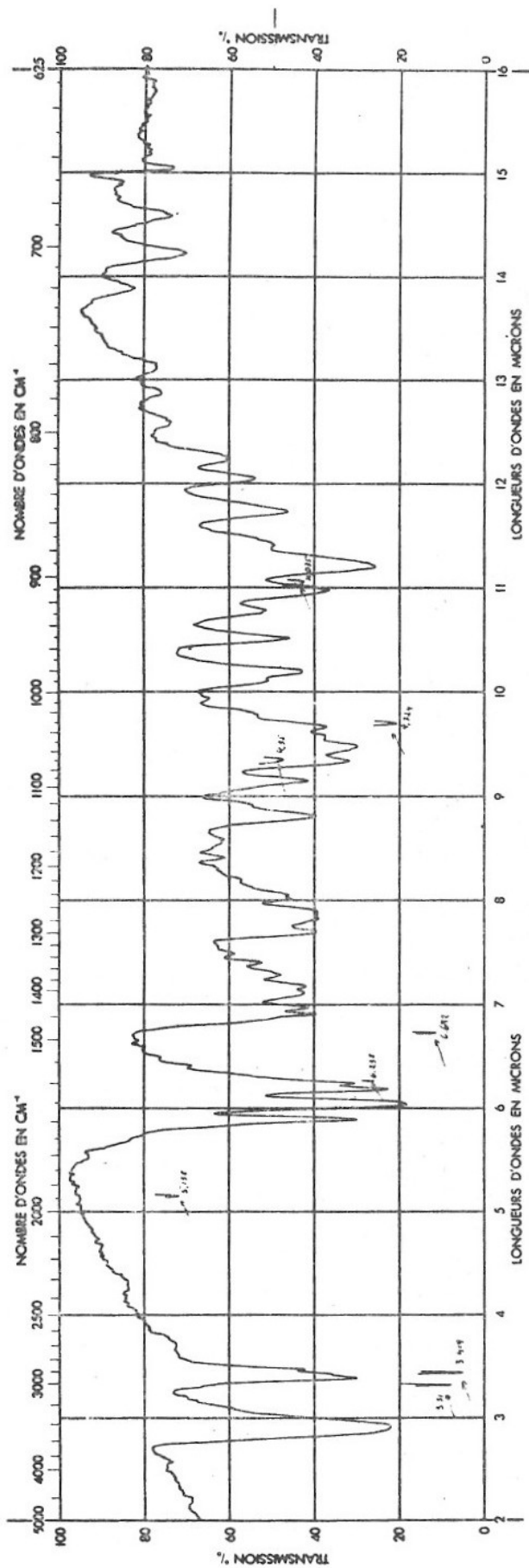


Fig. 2. - Spettro infrarosso del Desametazone, in KBr.

Numerose determinazioni sono state effettuate in soluzione utilizzando dei solventi usuali, questi allo stato puro o in miscela in proporzioni ben definite, ma non si sono avuti dei risultati quantitativi accettabili. Tra i vari solventi possibili, indichiamo per esempio la dimetilformammide ottimo solvente dei composti in esame. Essa però è d'impiego poco agevole per la sua elevata viscosità e per il suo relativamente

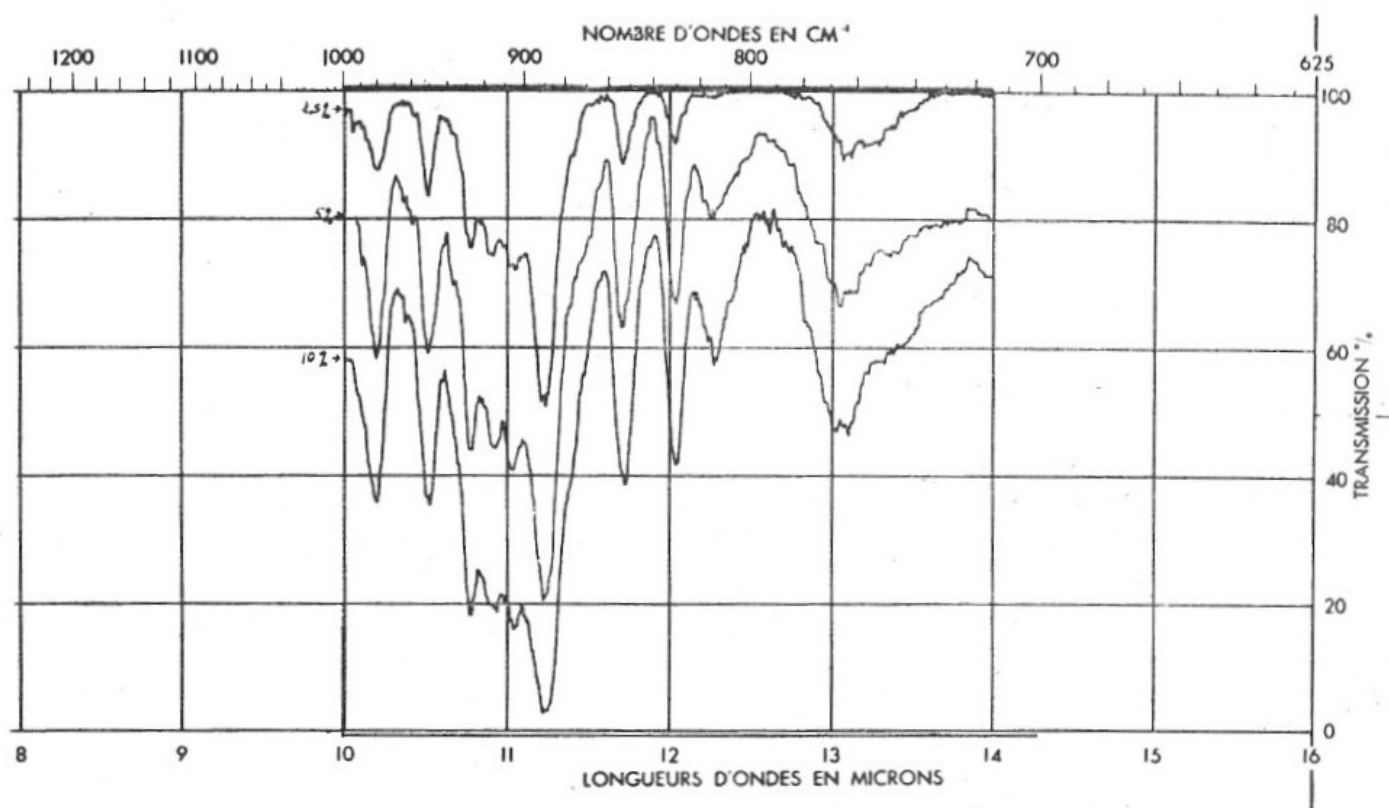


Fig. 3. - Spettro del Triamcinolone in dimetilformammide, con compensazione, conc. 10,5, 2,5%.

forte coefficiente d'estinzione tra 700 e 1000 cm^{-1} . La figura 3 mostra in particolare una debole trasmissione intorno a 765 cm^{-1} (vaschette da 3/10 mm) (Fig. 3).

Il problema è stato infine risolto in modo soddisfacente mediante l'impiego della tecnica di compresse di bromuro di potassio (5, 6, 7, 8, 9, 10, 11).

PARTE SPERIMENTALE.

I due composti (*) sono stati ricristallizzati in solvente appropriato sino a punto di fusione costante e si è utilizzato come diluente il bromu-

(*) Triamcinolone fornito dalla Ditta Specia, Desametazone dalla Ditta Roussel.

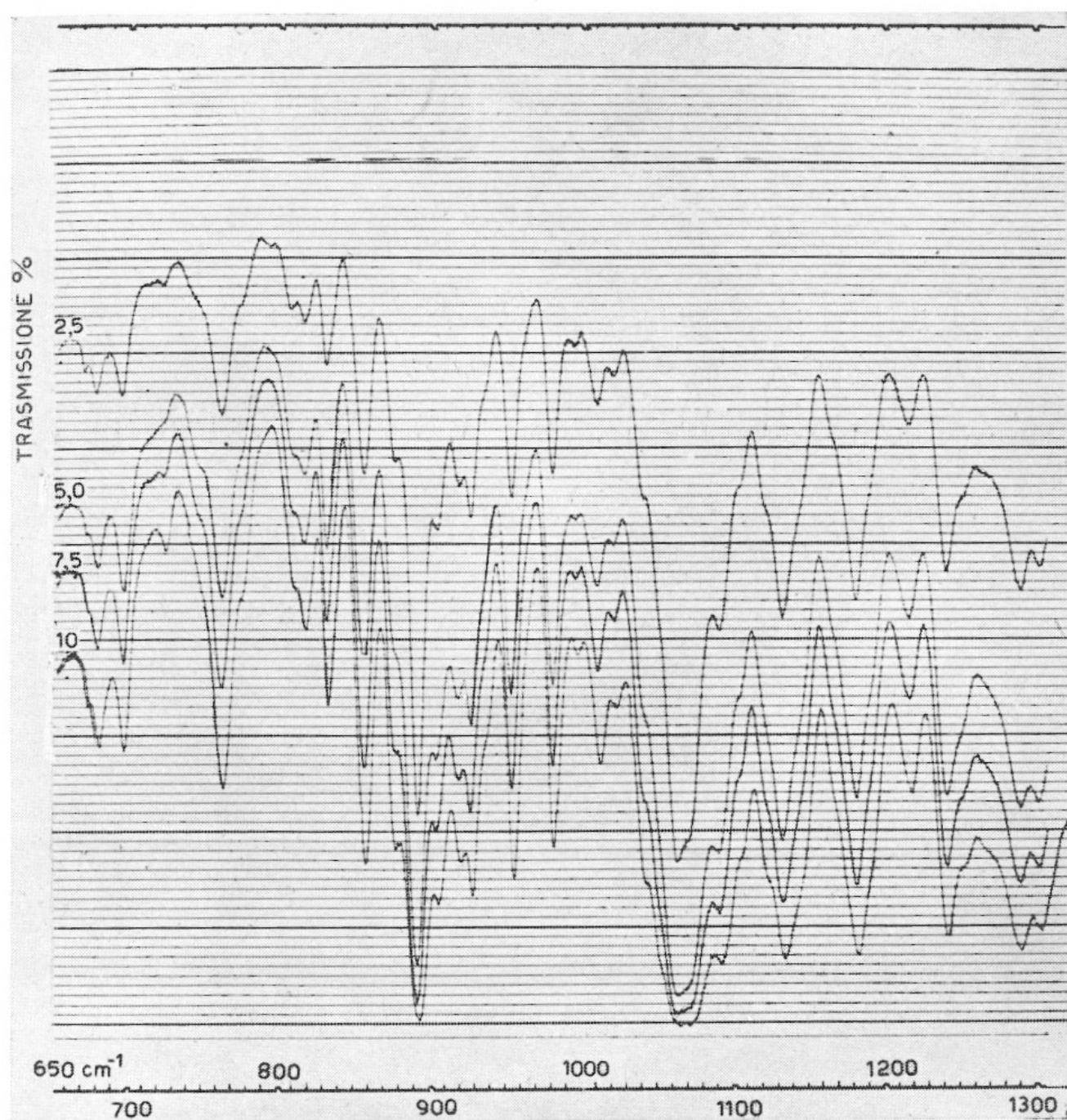


Fig. 4. - Spettri Triamcinolone, in KBr concentrazione 10, 7,5, 2,5 mg per compressa.

ro di potassio Harshow puro per infrarosso. La miscela, omogenizzata mediante un vibratore a biglie d'agata è stata in seguito sottoposta alla compressione in uno degli apparecchi previsti per questo tipo di compresse (pressa e cilindro di compressione della Research e Industrial

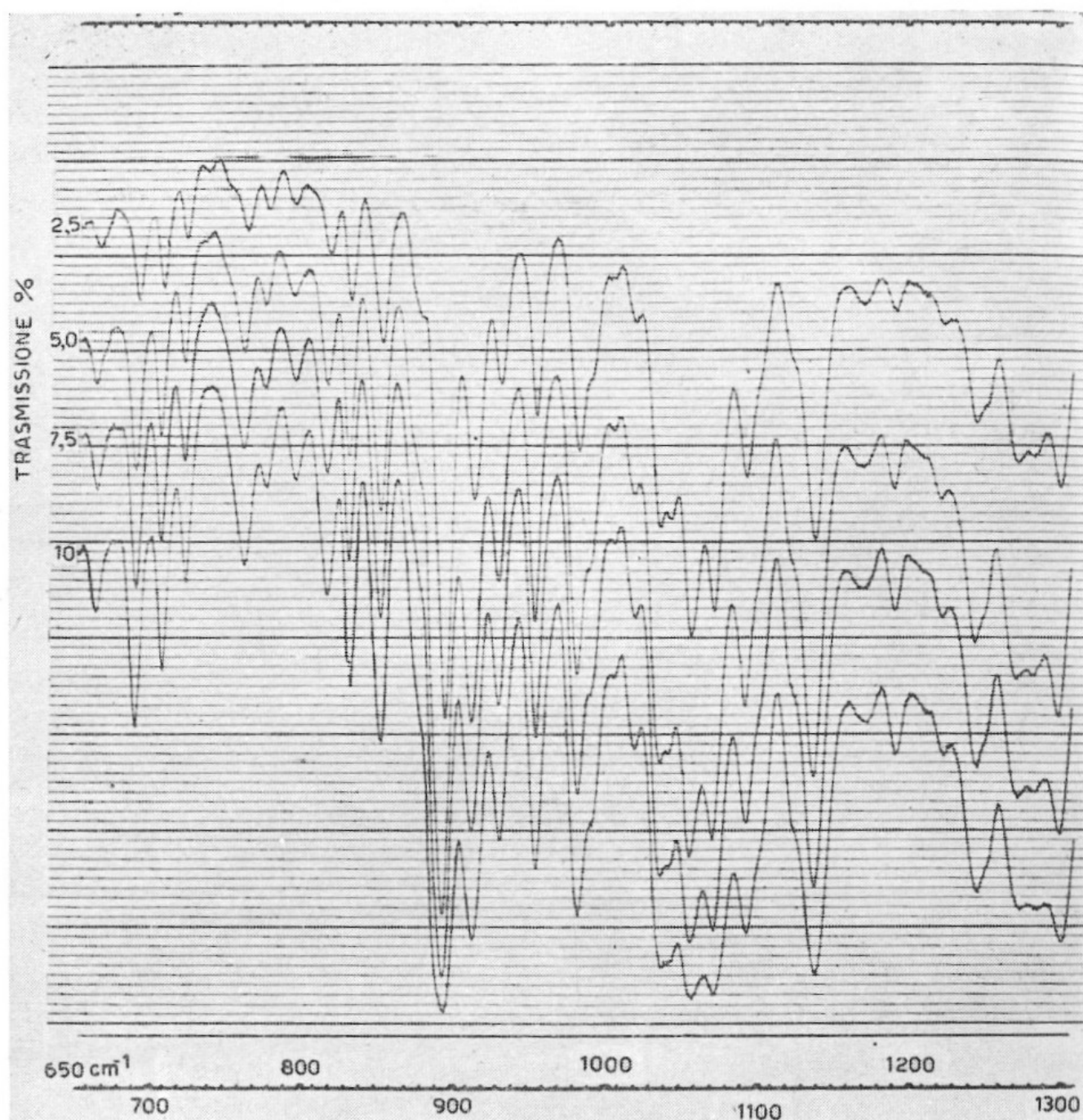


Fig. 5. - Spettri Desametazone in KBr concentrazione 10, 7,5, 5, 2,5 mg per compressa

Instruments Co., con applicazione del vuoto, pressione di 460 kg/cm²). Il diametro delle compresse ottenute in queste condizioni è di 2 cm e lo spessore praticamente uniforme di 0,24 mm circa, media di più misure effettuate con un micrometro al centesimo di millimetro. Le compresse

presentano una massa invariabile di 200 mg e gli spettri sono stati registrati tra 650 e 1300 cm^{-1} , con riferimento a compresse di bromuro di potassio, mediante lo spettrofotometro I.R. Unicam, con prisma a cloruro di sodio.

Per il dosaggio dei composti puri, sono state tracciate quattro curve nello stesso foglio di registrazione, corrispondenti ad una concentrazione per compressa di 10; 7,5; 5; 2,5 mg (Figg. 4, 5).

Le determinazioni quantitative sono state effettuate con il metodo della linea di base ⁽¹²⁾, scegliendo le bande a 765 e a 1182 cm^{-1} per il

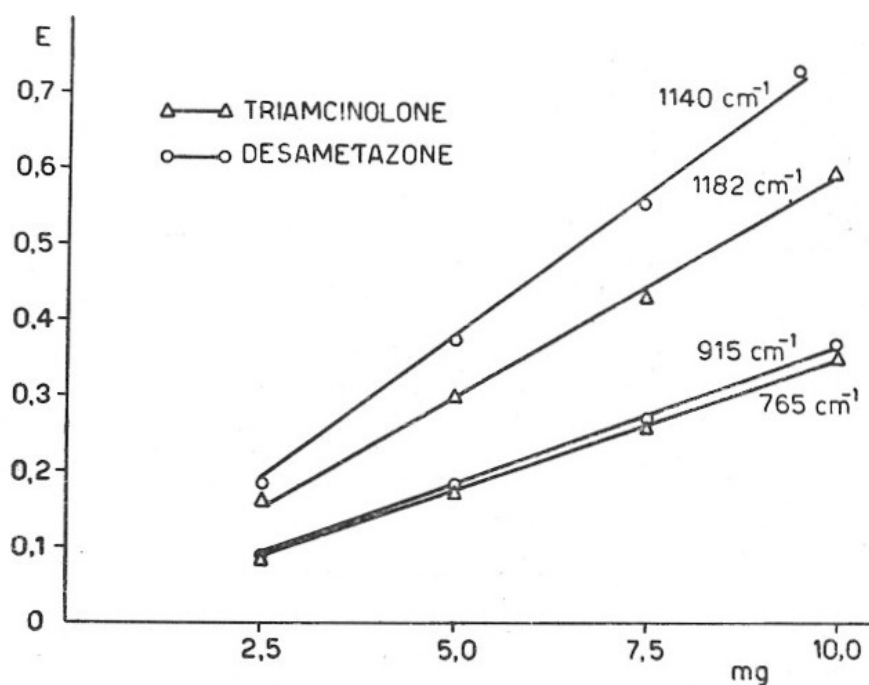


Fig 6. - Curva di taratura in KBr - concentrazione per compressa.

Triamcinolone e a 915 e a 1140 cm^{-1} per il Desametasone. Dalla relazione $E = \log_{10} I_b / I_p$ che ci dà la densità ottica E riferita ai composti presenti, I_b la trasmissione della linea di base e I_p la trasmissione per il massimo della banda d'assorbimento, si ricava la curva di taratura (Fig. 6).

I risultati per le miscele preparate secondo la tecnica precedentemente descritta si trovano riassunte nelle figg. 7 e 8, la massa totale dei

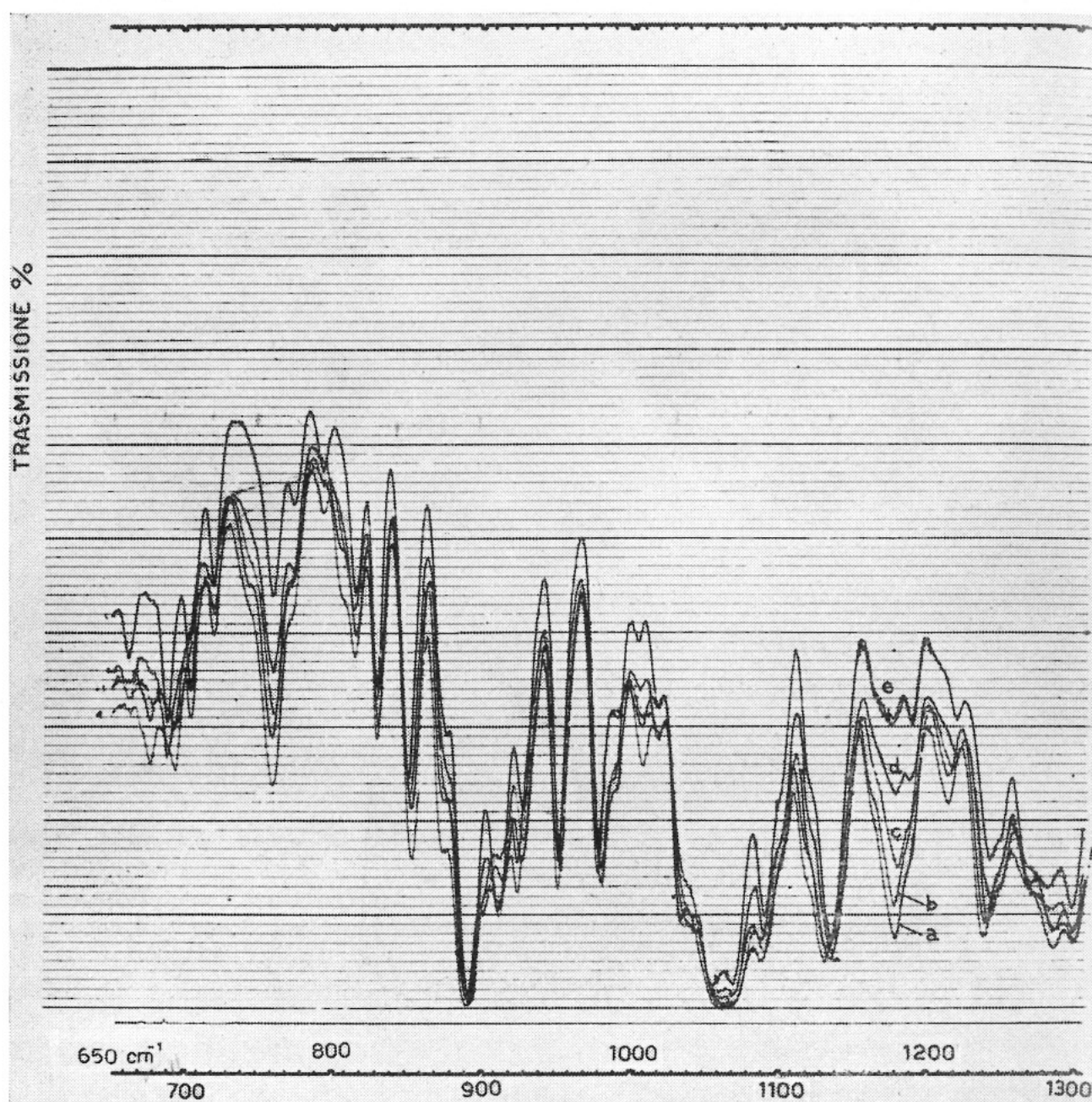


Fig. 7. - Spettri miscela Triamcinolone, Desametasone in KBr.

due composti resta invariabilmente uguale a 10 mg. Le proporzioni di (I) e di (II) per le diverse compresse esaminate sono le seguenti:

Triamcinolone	a)	87,5%	b)	75%	c)	50%	d)	25%	e)	12,5%
Desametasone		12,5%		25%		50%		75%		87,5%

Per la determinazione quantitativa di questa miscela si utilizza ancora il metodo della linea di base, rilevato a 1182 cm^{-1} .

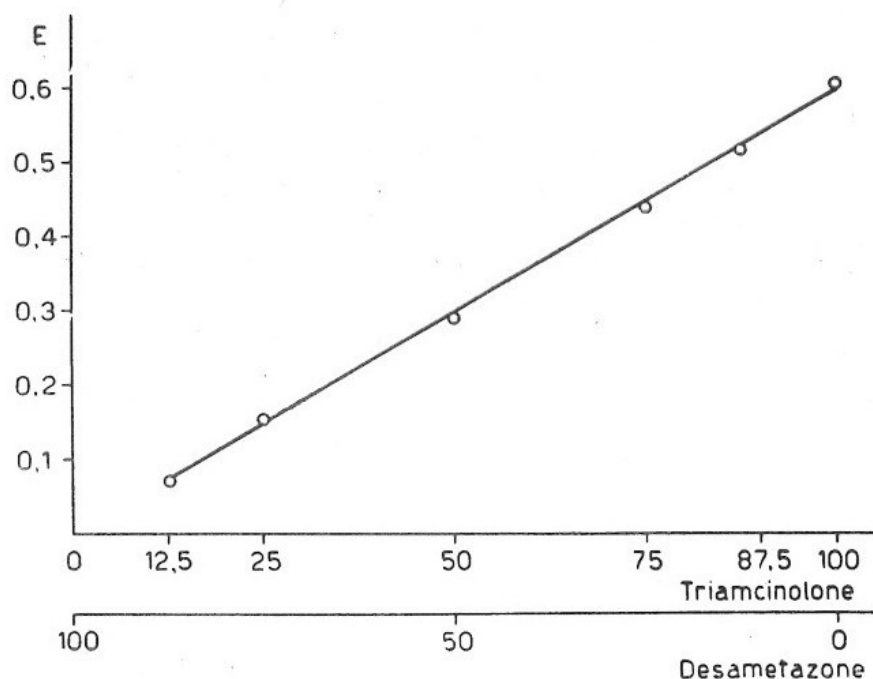


Fig. 8. - Curva di taratura miscela in KBr, concentrazione percentuale per compressa.

CONCLUSIONE

A seguito delle diverse prove effettuate e da quanto sopra esposto, si constata che la determinazione quantitativa del Triamcinolone e del Desametasone in loro miscele è possibile mediante la spettrofotometria nell'infrarosso, utilizzando convenientemente la tecnica di compresse di bromuro di potassio. I valori ottenuti appaiono accettabili e gli scarti relativi in rapporto ai risultati ottenuti sono dell'ordine del 2-4%.

Ringrazio vivamente i Professori M. Guillot e J. Guy e la Signora C. Houelle per i consigli e la collaborazione nell'esecuzione del lavoro.

Roma — Istituto Superiore di Sanità - Laboratori di Biologia.

Paris — Faculté de Pharmacie - Laboratoire de Physique Moléculaire.

BIBLIOGRAFIA

- (¹) CINGOLANI E., CAVINA G. e AMORMINO V. - Farmaco, Ed. prat., 25: 304 (1960).
- (²) BERNSTEIN S. e coll. - J. am. chem. Soc., 78: 5613 (1956).
- (³) ARTH G. E. e coll. - J. am. chem. Soc., 80: 3161 (1958).
- (⁴) CAVINA G. e CINGOLANI E. - Farmaco, Ed. prat., 15: 246 (1960).
- (⁵) SCHIEDT E. e THEINWEIN H. - Z. Naturforsch., 7b: 270 (1952).
- (⁶) STIMSON M.M. e O'DONNELL M. J. - J. am. chem., 74: 1805 (1952).
- (⁷) KIRKLAND J. J. - Anal. Chem., 27: 1537 (1955).
- (⁸) ROBERTS G. - Anal. Chem., 29: 911 (1957).
- (⁹) ROSENKRANTZ H., POTVIN P. e SKOGSTROM P. - Anal. Chem., 30: 975 (1958).
- (¹⁰) RÖPKE H. e NEUDERT W. - Z. anal. Chem., 170: 78 (1959).
- (¹¹) HAYDEN A. L. e SAMMUL O. R. - J. am. pharm. Ass., Sci. Ed., 49: 489 (1960).
- (¹²) BARNES R. B. e coll. - Anal. Chem., 19: 619 (1947).